

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 4 月 2 8 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 3 2 8 8 0

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

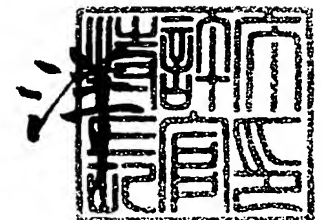
J P 2 0 0 4 - 1 3 2 8 8 0

出 願 人  
Applicant(s): 空 閑 重 則  
ヤマハ発動機株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【官制】 特許  
【整理番号】 PY51718JP0  
【提出日】 平成16年 4月28日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C08L 5/08  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都国分寺市日吉町2-3-1-2-1  
    【氏名】 空閑 重則  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都新宿区上落合1-2-5-2  
    【氏名】 西山 義春  
【発明者】  
    【住所又は居所】 千葉県印旛郡白井町堀込1-7-1-2-1-0-3  
    【氏名】 和田 昌久  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都多摩市鶴牧5-2-9-4  
    【氏名】 野一色 泰友  
【特許出願人】  
    【住所又は居所】 東京都国分寺市日吉町2-3-1-2-1  
    【氏名又は名称】 空閑 重則  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000010076  
    【氏名又は名称】 ヤマハ発動機株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100082739  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 成瀬 勝夫  
    【電話番号】 03-3593-6606  
    【連絡先】 担当  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100087343  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中村 智廣  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100110733  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 鳥野 正司  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100126882  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 五十嵐 光永  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100132230  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 佐々木 一也  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 011970  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】	明細書	↓
【物件名】	図面	↓
【物件名】	要約書	↓

【請求項 1】

$\beta$ キチンをホストとし、この $\beta$ キチンの水酸基及び／又はアミド結合との間で水素結合可能な少なくとも1つの官能基を有すると共に融点が60℃以上である化合物をゲスト化合物として包接化合物を形成していることを特徴とする $\beta$ キチン複合体。

【請求項 2】

ゲスト化合物が、有機化合物又は有機金属化合物である請求項1に記載の $\beta$ キチン複合体。

【請求項 3】

ゲスト化合物が有する官能基が、酸素、窒素、硫黄及びハロゲン原子から選ばれた1種又は2種以上の原子を有する請求項1又は2に記載の $\beta$ キチン複合体。

【請求項 4】

ゲスト化合物が有する官能基が、水酸基、アルデヒド基、カルボキシル基、カルボニル基、エーテル結合、エステル結合、ケタール結合、アミノ基、アミジノ基、イミノ結合、ジアゾ結合、アミド基、アミド結合、イミノエーテル結合、メルカプト基、チオカルボニル基、チオアルデヒド基、チオエステル基、チオエーテル結合、チオケタール結合、及びハロゲン化アルキル基から選ばれた1種又は2種以上の官能基である請求項1～3のいずれかに記載の $\beta$ キチン複合体。

【請求項 5】

ゲスト化合物が、複数の官能基を有する請求項1～4のいずれかに記載の $\beta$ キチン複合体。

【請求項 6】

ゲスト化合物が、複数の水酸基を有する糖類である請求項1～5のいずれかに記載の $\beta$ キチン複合体。

【請求項 7】

ゲスト化合物が、ビタミン、補酵素、ホルモン、抗生物質、神経伝達物質、細胞間情報物質、免疫反応抑制因子、免疫反応促進因子、酵素阻害剤、殺虫剤、抗菌剤、芳香剤、香辛料、及び調味物質から選ばれた有機生理活性物質である請求項1～6のいずれかに記載の $\beta$ キチン複合体。

【請求項 8】

ゲスト化合物を60℃以上であってその融点以上に加熱して熔融物とし、得られた熔融物中に実質的に無水の $\beta$ キチン無水物を浸漬することを特徴とする $\beta$ キチン複合体の製造方法。

【請求項 9】

ゲスト化合物を溶剤中に溶解又は懸濁させてゲストキャリヤ溶液を調製し、このゲストキャリヤ溶液中にホストの $\beta$ キチンを浸漬することを特徴とする $\beta$ キチン複合体の製造方法。

【請求項 10】

溶剤が、ゲスト化合物に対して貧溶媒である請求項9に記載の $\beta$ キチン複合体の製造方法。

【請求項 11】

溶剤に対するゲスト化合物の溶解度が5重量%以下である請求項9又は10に記載の $\beta$ キチン複合体の製造方法。

【請求項 12】

溶剤が、有機溶剤である請求項9～11のいずれかに記載の $\beta$ キチン複合体の製造方法。

【請求項 13】

$\beta$ キチンに目的以外の化合物からなる目的外ゲスト化合物を予め包接させて $\beta$ キチンの結晶構造におけるキチン分子鎖シート面間隔を拡開せしめ、次いでこの $\beta$ キチンに包接された目的外ゲスト化合物を目的の化合物からなるゲスト化合物と置換させることにより、

ドメインにノヘト化合物を包接せしめることを特徴とするドメイン複合体の製造方法。

・ 【請求項 14】

ゲスト化合物を溶剤に溶解又は懸濁させてゲストキャリヤ液を調製し、このゲストキャリヤ液中に目的外ゲスト化合物を包接したβキチンを浸漬する請求項13に記載のβキチン複合体の製造方法。

【発明の名称】  $\beta$ キチン複合体及びその製造方法

【技術分野】

【0001】

この発明は、 $\beta$ キチン複合体及びその製造方法に係り、特に $\beta$ キチンをホストとし、また、特定の化合物をゲスト化合物とし、 $\beta$ キチンの結晶構造におけるキチン分子鎖シート面の間にゲスト化合物を包接させることにより形成され、医薬や農薬を始めとして、農業用や家庭用等の殺菌剤、殺黴剤、殺虫剤、食品、芳香剤等として有用な $\beta$ キチン複合体及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬や農薬等の分野においては、必要なときに必要な量の有効成分を必要な場所に送達するという考えから、いわゆるドラッグデリバリーシステムに対する研究が盛んに行われており、例えば医薬の分野においては、顆粒剤型、錠剤型、カプセル型等の種々の剤形の除放性製剤を始め、服用して所定の時間経過後に有効成分を放出する時限放出製剤、炎症性大腸疾患に対する局所治療等を目的とした大腸ターゲットティング製剤、胃内滞留性製剤等の製剤技術に基づくものや、例えばシクロデキストリンをホストとし、その疎水領域の空洞内に、プロスタグランジン、脂溶性ビタミン等の酸化・加水分解を受け易い生理活性物質や、溶解性や吸湿性の激しい医薬品、その他の揮発性物質等をゲストとして包接させたシクロデキストリン複合体等が知られている。

【0003】

しかしながら、製剤技術に基づくドラッグデリバリーシステムには、対象とする医薬や農薬等の剤形を工夫するだけであるので自ずとその限界があり、また、これまでのシクロデキストリン等をホストとする包接化合物のシクロデキストリン複合体等については、ホストが有する分子規模の空間内に化学的性質や寸法及び形状等が適合することを条件にゲストを包接するものであることから、包接されるゲストについては自ずと制限され、化学的性質や寸法及び形状等が千差万別の医薬や農薬等について、最適なホストを見つけ出して包接化合物を形成せしめることは困難なことである。

【0004】

このような技術的背景の下に、本発明者らは、包接化合物を形成するためのホストとして、特異な結晶構造、特にそのシート状のキチン分子鎖が積層構造を形成する $\beta$ キチン（ $\beta$ -1,4-ポリ-N-アセチル-D-グルコサミンの $\beta$ 型結晶）に着目し、この $\beta$ キチンの結晶構造において積層構造を形成するキチン分子鎖シート面の間にゲスト化合物として種々の化合物を包接させることについて検討を重ね、これまでにアクリル酸、炭素数3～9の直鎖モノアミン、及び炭素数2～10の直鎖ジアミンをゲスト化合物とした包接化合物からなる $\beta$ キチン複合体の合成に成功した〔キチン・キトサン研究Vol.8 (2), p186 (2002)、キチン・キトサン研究Vol.9 (2), p100 (2002)、Biomacromolecules 2003, 4, pp944-949〕。

【0005】

なお、 $\beta$ キチンをホストとする包接化合物については、これまであまり知られておらず、本発明者らが把握しているものとしては、Biopolymer, 7, 281 (1969)において水の包接現象が報告され、また、ADVANCES IN CHITIN SCIENCE Vol.11, pp507-512 (1997)において種々の直鎖アルコール（メタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール、及びn-オクタノール）の溶媒和結晶（crystallosolvates）が報告されているに過ぎない。

【非特許文献1】 Biopolymers, 7, 281 (1969)

【非特許文献2】 ADVANCES IN CHITIN SCIENCE Vol.11, pp507-512 (1997)

【非特許文献3】 キチン・キトサン研究Vol.8 (2), p186 (2002)

【非特許文献4】 キチン・キトサン研究Vol.9 (2), p100 (2002)

【非特許文献5】 Biomacromolecules 2003, 4, pp944-949

【発明の概要】

・ 【発明が解決しようとする課題】

【0006】

- ・ そこで、本発明者らは、これまでに培われた知見を基に、更に多くの種類の化合物をゲスト化合物とする $\beta$ キチンの包接化合物（ $\beta$ キチン複合体）について鋭意検討を重ねた結果、 $\beta$ キチンの包接化合物においては、 $\beta$ キチンの水酸基及び／又はアミド結合とゲスト化合物が有する水素結合可能な官能基との間の水素結合により、ゲスト化合物が $\beta$ キチンの積層構造を形成するキチン分子鎖シート面の間に取り込まれており、製造方法を工夫することにより、多くの種類の化合物をゲスト化合物として包接化合物を形成せしめることができることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

従って、本発明の目的は、 $\beta$ キチンをホストとし、種々の化合物をゲスト化合物として包接化合物を形成する $\beta$ キチン複合体を提供することにある。

また、本発明の他の目的は、ホストの $\beta$ キチンにゲスト化合物として種々の化合物を包接させることができる $\beta$ キチン複合体の製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

すなわち、本発明は、 $\beta$ キチンをホストとし、また、この $\beta$ キチンの水酸基及び／又はアミド結合との間で水素結合可能な少なくとも1つの官能基を有すると共に融点が60℃以上である化合物をゲスト化合物とし、包接化合物を形成していることを特徴とする $\beta$ キチン複合体である。

【0009】

また、本発明は、ゲスト化合物を60℃以上に加熱して溶融物とし、得られた溶融物中に実質的に無水の $\beta$ キチン無水物を浸漬することを特徴とする $\beta$ キチン複合体の製造方法である。

【0010】

更に、本発明は、ゲスト化合物を溶剤中に溶解又は懸濁させてゲストキャリア溶液を調製し、このゲストキャリア溶液中にホストの $\beta$ キチンを浸漬することを特徴とする $\beta$ キチン複合体の製造方法である。

【0011】

更にまた、本発明は、 $\beta$ キチンに目的以外の化合物からなる目的外ゲスト化合物を予め包接させて $\beta$ キチンの結晶構造におけるキチン分子鎖シート面間隔を拡開せしめ、次いでこの $\beta$ キチンに包接された目的外ゲスト化合物を目的の化合物からなるゲスト化合物と置換させることにより、 $\beta$ キチンにゲスト化合物を包接せしめることを特徴とする $\beta$ キチン複合体の製造方法である。

【0012】

本発明において、ホストとなる $\beta$ キチン（ $\beta$ -1,4-ポリ-N-アセチル-D-グルコサミンの $\beta$ 型結晶）は、 $\alpha$ キチン（ $\beta$ -1,4-ポリ-N-アセチル-D-グルコサミンの $\alpha$ 型結晶）の場合と異なり、その結晶構造において全てのキチン分子鎖が互いに平行にかつ同じ方向を向いており、キチン分子間のvan der Waalsと水素結合により分子鎖が一方向に積層したシートを形成している。そして、これらシート間の結合はシート内の結合よりずっと弱いので、ある種の低分子物質は $\beta$ キチン結晶と接触すると上記のキチンシート間に入り込み、比較的安定な包接化合物を形成する。

【0013】

また、本発明において、ゲスト化合物となる化合物については、基本的には、それが $\beta$ キチンの水酸基及び／又はアミド結合との間で水素結合可能な少なくとも1つの官能基を有すると共に融点が60℃以上、好ましくは100℃以上であればよく、無機化合物であってもよいが、好ましくは有機化合物や有機金属化合物であり、また、キチン分子と強く結合できるという観点から、好ましくは水酸基やアミノ基等について複数の官能基を有するものであるのがよい。この融点が60℃より低い化合物については、 $\beta$ キチンと包接化

#### 【0014】

そして、上記ゲスト化合物が有する水素結合可能な官能基としては、特に制限されるものではないが、好ましくは非共有電子対を持つ酸素、窒素、硫黄及びハロゲン原子から選ばれた1種又は2種以上の原子を有するものであるのがよく、具体的には、水酸基、アルデヒド基、カルボキシル基、カルボニル基、エーテル結合、エステル結合、ケタール結合、アミノ基、アミジノ基、イミノ結合、ジアゾ結合、アミド基、アミド結合、イミノエーテル結合、メルカプト基、チオカルボニル基、チオアルデヒド基、チオエステル基、チオエーテル結合、チオケタール結合、及びハロゲン化アルキル基から選ばれた1種又は2種以上の官能基を挙げることができる。

#### 【0015】

このような水素結合可能な官能基を有してゲスト化合物となる化合物としては、例えば、ビタミンC（アスコルビン酸）、ビタミンH（ビタミンB複合体のp-アミノ安息香酸）、ビタミンB12（シアノコバラミン）、ビタミンPQQ（ピロロキノリンキノリン）等のビタミンや、エピネフリン（副腎ホルモン剤）、エストロン（ステロイド系発情ホルモン）、プロゲステロン（ステロイド系黄体ホルモン）等のホルモンや、硫酸ペブロマイシン、マイトマイシンC等の抗生物質や、インドメタシン（非ステロイド系消炎鎮痛剤）、ジアゼパム（抗不安薬、催眠薬、骨格筋弛緩薬、抗痙攣薬）等の神経伝達物質や、サイトカイン、ケモカイン等の細胞間情報物質や、メソトレキサート（代謝拮抗抗がん剤）、フルタミド（ホルモン系抗がん剤）等の免疫反応抑制因子や、インターロイキン等の免疫反応促進因子や、アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の酵素阻害剤や、核酸合成系やタンパク合成系に促進作用を示すスベルミン等の有機生理活性物質を始めとして、農薬、農業用や家庭用等の殺虫剤、殺菌剤、抗菌剤、殺黴剤、芳香剤、香辛料、調味料等の多くの有用な有機化合物を始めとして、シスプラチン（白金錯体系抗がん剤）等の無機化合物や、カルボプラチン（白金錯体系抗がん剤）及びネダプラチン（白金錯体系抗がん剤）等の有機金属化合物等を挙げることができる。これらは、同じ用途の範囲内であれば、2種以上を併用して包接させることもできる。

#### 【0016】

本発明において、上記のホストとなるβキチンにゲスト化合物を包接させる方法としては、先ず、ゲスト化合物が60℃以上でその融点以上に加熱しても熱的に安定で容易に溶融物となる場合には、このゲスト化合物をその融点以上であってゲスト化合物及びβキチンの分解温度以下に加熱して溶融物とし、得られた溶融物中に実質的に無水のβキチン無水物を浸漬する方法（溶融物中浸漬法）を適用することができる。この溶融物中浸漬法によれば、ゲスト分子をβキチンに直接かつ高濃度で接触させることができ、速やかに複合体を形成できるという利点がある。

#### 【0017】

また、ゲスト化合物が使用する溶剤に対して少しでも溶解度を有し、また、βキチンやゲスト化合物が使用する溶剤に対して反応性がなくて安定である場合には、βキチンにゲスト化合物を包接させる方法として、ゲスト化合物をこの溶剤中に溶解又は懸濁させてゲストキャリア溶液を調製し、このゲストキャリア溶液中にホストのβキチンを浸漬する方法（溶解液中浸漬法）を適用することができる。

#### 【0018】

この溶解液中浸漬法において、使用する溶剤に対するゲスト化合物の溶解性については、特に制限があるものではなく、易溶性であっても難溶性であってもよいが、ゲスト化合物をβキチンに効率良く包接させるために、好ましくは溶剤に対する溶質の化学ポテンシャルが高く、難溶性であるのがよく、より好ましくは溶剤に対するゲスト化合物の溶解度が5.0重量%以下、更により好ましくは0.2重量%以上2.0重量%以下であるのがよい。このように溶剤として貧溶媒を用いて低濃度でβキチンと複合体を形成させることは、希少な生理活性物質等をゲスト化合物とする場合にその使用量が少なくて済み、また、製造工程での損失を可及的に低減できるという利点がある。



- また、ゲストキャリヤ溶液については、ゲスト化合物の全てが溶剤中に完全に溶解した溶液であっても、ゲスト化合物の一部が溶剤中に溶解した懸濁液であってもよい。ゲスト化合物の溶解度が低いほど、それだけ容易に飽和溶液になり易くてβキチン側に移行し易くなり、また、ゲストキャリヤ溶液を、固体状態のゲスト化合物が溶媒に接触する表面積が大きい懸濁液として用いることにより、ゲスト化合物がβキチンに包接されるにつれて懸濁液中のゲスト化合物が溶剤中に溶解して飽和状態を維持できるので、ゲスト化合物をより効率良くβキチンに包接させることができる。

## 【００２０】

また、この溶解液中浸漬法で用いる溶剤については、ホスト化合物の種類や溶解度等の性質に応じて適宜選択することができ、例えば、水を始めとして、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコールやグリセリン等の多価アルコール等のアルコール類や、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類や、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン等の芳香族炭化水素類や、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類や、モノクロロメタン、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類や、メチルアミン、エチルアミン、エチレンジアミン等のアミン類や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸類や、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類や、*N,N'*-ジメチルホルムアミド、*N,N'*-ジメチルアセトアミド、*N,N'*-ジメチルスルホキシド、*N,N'*-ジメチルイミダゾリジン等の非プロトン極性溶剤等を例示することができる。

## 【００２１】

更に、βキチンにゲスト化合物を包接させる方法としては、βキチンに目的以外の化合物からなる目的外ゲスト化合物を予め包接させてβキチンのキチン分子鎖シート面間隔を拡開せしめ、次いでこのβキチンに包接された目的外ゲスト化合物を目的の化合物からなるゲスト化合物と置換させることにより、βキチンにゲスト化合物を包接せしめる方法（ゲスト置換法）を適用することができる。

## 【００２２】

このゲスト置換法において、前段での目的外ゲスト化合物や後段でのゲスト化合物を包接させる方法としては、上記の溶融物中浸漬法や溶解液中浸漬法を適用することができるほか、このゲスト置換法を繰り返し適用して比較的包接し易い目的外ゲスト化合物から順次比較的包接し難い目的外ゲスト化合物へと置換せしめ、最終的に目的とするゲスト化合物を包接させる方法、いわゆる多段階ゲスト置換法とすることもできる。特に、後段でのゲスト化合物を包接させる方法として溶解液中浸漬法を適用する場合、目的外ゲスト化合物に対しては比較的易溶性でゲスト化合物に対しては比較的難溶性の溶剤を用いることにより、より効率良く目的外ゲスト化合物をゲスト化合物に置換させることができる。

## 【００２３】

本発明のβキチン複合体は、βキチンをホストとし、また、種々の化合物をゲスト化合物とする包接化合物であり、キチンの結晶格子を形成するキチン分子鎖シート面の間にゲスト化合物が挟み込まれた層間化合物であって、周囲の液体に溶解し易い易溶性のゲスト化合物が溶解して拡散する速度を制御する作用を有し、また、反対に、周囲の液体に溶解し難い難溶性であって溶液あるいは懸濁液として投与することが難しいようなゲスト化合物を、βキチンの粉末、フィルム、繊維状成形物等のゲストとして包接させることにより、散逸あるいは組織への刺激等の望ましくない現象を抑制しつつ生体に供給することができ、例えば生理活性物質をゲスト化合物としたドラッグデリバリーシステムを構築する上で極めて有用であると考えられる。

## 【発明の効果】

## 【００２４】

本発明は、βキチンをホストとし、また、種々の化合物をゲスト化合物とする包接化合物からなる新規なβキチン複合体を提供するものである。

また、本発明は、ホストのβキチンにゲスト化合物として種々の化合物を包接させることができるβキチン複合体の製造方法を提供するものである。

【0025】

以下、実施例に基づいて、本発明の好適な実施の形態を具体的に説明する。

〔βキチンの調製〕

中心目珪藻 (*Thalassiosira weissflogii*; CCMP 1051) を人工海水及び人工照明を用いて約2週間培養し、得られた培養物を機械的に浸透して藻の細胞からβキチン棘条を脱離せしめ、その混合懸濁液を重力加速度1000Gの遠心器にかけて藻体を沈降させ、上部液に懸濁したβキチンを採取し、得られた粗製βキチンを5重量%水酸化カリウム水溶液(室温・12時間)、メタノール(60℃・2時間)、0.34重量%亜塩素酸ナトリウム水溶液(80℃・2時間)、0.1mol/L塩酸水溶液(煮沸・1時間)、及び1重量%フッ化水素酸水溶液(室温・12時間)で順次処理して精製した。更に、X線回折分析のために、得られた精製βキチンを水に分散させた後、適量の1重量%フィブリノーゲン水溶液と混合し、得られた混合物に濃厚トロンビン溶液を数滴加えて混合し、ゲル化させてから延伸して配向させた。

得られたβキチン試料については、室温乾燥してβキチン水和物とし、また、105℃で2時間乾燥させてβキチン無水物とした。

【0026】

【実施例1】

〔p-フェニレンジアミンのβキチン複合体の調製〕

次に、ゲスト化合物のp-フェニレンジアミン(融点140℃)を150℃に加熱して溶解させ、この溶解物中に上記βキチン無水物を30分間浸漬し、次いで溶解物中から引き上げたβキチンをろ紙で素早く拭ってβキチンの外表面に付着した溶解物を取り除き、p-フェニレンジアミンを包接したβキチン複合体(実施例1のβキチン複合体)を得た。

【0027】

得られた実施例1のβキチン複合体について、X線回折分析によりβキチンの結晶構造におけるキチン分子鎖シート面間隔(シート面間隔)を測定すると共に、βキチンのキトビオース単位当りのp-フェニレンジアミンの包接量(ゲスト包接量)を測定した。結果は、βキチン複合体のシート面間隔に対応するピークの回折角(2θ)が無水βキチンの場合の9.6度から7.1度へと変化しており、このβキチン複合体のシート面間隔(d)はブラッグの式( $2d\sin\theta=\lambda$ )(但し、λは測定に用いたX線の波長0.154nmである。)から1.296nm(無水βキチンのシート面間隔0.92nm)と求められた。このX線回折分析の結果から、実施例1のβキチン複合体においては、βキチンのキチン分子鎖シート面間にp-フェニレンジアミンが包接されていることが確認された。

【0028】

また、実施例1のβキチン複合体について、βキチン複合体を適量のエタノールに浸漬してp-フェニレンジアミンを抽出し、得られたエタノール抽出液をガスクロマトグラフィーで分析し、βキチン複合体中に包接されたゲスト化合物の量(ゲスト包接量)を求めた。この実施例1のβキチン複合体のゲスト包接量はキトビオース単位当りp-フェニレンジアミン1分子(ゲスト/βキチン=108/406=0.266)であった。

【0029】

【実施例2】

〔p-フェニレンジアミンのβキチン複合体の調製〕

ゲスト化合物のp-フェニレンジアミンをベンゼン中に溶解して1重量%のp-フェニレンジアミンがベンゼン中に溶解したゲストキャリア溶液を調製し、このゲストキャリア溶液中に上記βキチン水和物を30分間浸漬し、次いでゲストキャリア溶液中から引き上げたβキチンをろ紙で素早く拭ってβキチンの外表面に付着したゲストキャリア溶液を取り除き、p-フェニレンジアミンを包接したβキチン(実施例2のβキチン複合体)を得た。

【0030】

得られた実施例2のβキチン複合体について、実施例1と同様にして、X線回折分析によりβキチンのシート面間隔を測定した。結果は、シート面間隔が1.30nm(無水βキ

ゲンのシート面間隔0.92nm)に変化しており、実施例2のβキチン複合体がβキチンを宿主とし、p-フェニレンジアミンをゲストとする包接化合物であることが判明した。この実施例2のX線回折データを図1に示す。

【0031】

[実施例3]

(p-フェニレンジアミンのβキチン複合体の調製)

ゲストキャリア溶液を調製するための溶剤としてエタノールを用いた以外は、上記実施例2と全く同様にして、ゲストキャリア溶液を調製し、実施例2の場合と同じ実施例3のβキチン複合体を得た。

この実施例3のβキチン複合体のX線回折分析のデータをβキチンのX線回折分析のデータと共に図1に示す。

【0032】

[実施例4]

(アクリルアミドのβキチン複合体の調製)

ゲスト化合物のアクリルアミド(融点86℃)をベンゼン中に溶解して0.3重量%のアクリルアミドがベンゼン中に溶解したゲストキャリア溶液を調製し、このゲストキャリア溶液中に上記βキチン水和物を30分間浸漬し、次いでゲストキャリア溶液中から引き上げたβキチンをろ紙で素早く拭ってβキチンの外表面に付着したゲストキャリア溶液を取り除き、アクリルアミドを包接したβキチン(実施例4のβキチン複合体)を得た。

【0033】

得られた実施例4のβキチン複合体について、実施例1と同様にして、X線回折分析によりβキチンのシート面間隔を測定した。結果は、シート面間隔が1.27nm(無水βキチンのシート面間隔0.92nm)に変化しており、実施例4のβキチン複合体がβキチンを宿主とし、アクリルアミドをゲストとする包接化合物であることが判明した。

【0034】

[実施例5]

(アクリルアミドのβキチン複合体の調製)

ゲストキャリア溶液にβキチンのヘキシルアミン錯体を50℃で浸漬してβキチン複合体を調製した以外は、上記実施例4と全く同様にして、ゲストキャリア溶液を調製し、実施例4の場合と同じ実施例5のβキチン複合体を得た。

この実施例5のβキチン複合体のX線回折分析のデータを図1に示す。

【0035】

[実施例6]

(p-アミノ安息香酸のβキチン複合体の調製)

ゲスト化合物のp-アミノ安息香酸(融点186℃)をベンゼン中に溶解して0.2重量%のp-アミノ安息香酸がベンゼン中に溶解したゲストキャリア溶液を調製し、このゲストキャリア溶液中に上記βキチン水和物を50℃で30分間浸漬し、次いでゲストキャリア溶液中から引き上げたβキチンをろ紙で素早く拭ってβキチンの外表面に付着したゲストキャリア溶液を取り除き、p-アミノ安息香酸を包接したβキチン(実施例6のβキチン複合体)を得た。

【0036】

得られた実施例6のβキチン複合体について、実施例1と同様にして、X線回折分析によりβキチンのシート面間隔を測定した。結果は、シート面間隔が1.31nm(無水βキチンのシート面間隔0.92nm)に変化しており、実施例6のβキチン複合体がβキチンを宿主とし、p-アミノ安息香酸をゲストとする包接化合物であることが判明した。

この実施例6のβキチン複合体のX線回折分析のデータを図1に示す。

【0037】

[実施例7]

(α-D-グルコースのβキチン複合体の調製)

ゲスト化合物として無水のα-D-グルコース(融点146℃)をピリジン中に溶解して

トキヤリヤ溶液中に上記βキチン水和物を室温で30分間浸漬し、次いでゲストキヤリヤ溶液中から引き上げたβキチンをろ紙で素早く拭ってβキチンの外表面に付着したゲストキヤリヤ溶液を取り除き、α-D-グルコースを包接したβキチン（実施例7のβキチン複合体）を得た。

#### 【0038】

得られた実施例7のβキチン複合体について、実施例1と同様にして、X線回折分析によりβキチンのシート面間隔を測定した。結果は、シート面間隔が1.31nm（無水βキチンのシート面間隔0.92nm）に変化しており、実施例7のβキチン複合体がβキチンをホストとし、α-D-グルコースをゲストとする包接化合物であることが判明した。

この実施例7のβキチン複合体のX線回折データを図1に示す。

#### 【0039】

##### 【実施例8】

##### （スベルミンのβキチン複合体の調製）

ゲスト化合物のスベルミン（実測融点105℃以上）を100℃に加熱して溶融させ、この溶融物中に上記βキチン無水物を30分間浸漬し、次いで溶融物中から引き上げたβキチンをろ紙で素早く拭ってβキチンの外表面に付着した溶融物を取り除き、スベルミンを包接したβキチン（実施例8のβキチン複合体）を得た。

#### 【0040】

得られた実施例8のβキチン複合体について、実施例1と同様にして、X線回折分析によりβキチンのシート面間隔を測定した。結果は、シート面間隔が1.7nm（無水βキチンのシート面間隔0.92nm）に変化しており、実施例8のβキチン複合体がβキチンをホストとし、スベルミンをゲストとする包接化合物であることが判明した。

この実施例8のβキチン複合体のX線回折データを図1に示す。

#### 【0041】

##### 【実施例9】

##### （アスコルビン酸のβキチン複合体の調製）

ゲスト化合物のアスコルビン酸（融点192℃）をエタノール中に溶解して5重量%のアスコルビン酸がエタノール中に溶解したゲストキヤリヤ溶液を調製し、このゲストキヤリヤ溶液中に上記βキチン水和物を30分間浸漬し、次いでゲストキヤリヤ溶液中から引き上げたβキチンをろ紙で素早く拭ってβキチンの外表面に付着したゲストキヤリヤ溶液を取り除き、アスコルビン酸を包接したβキチン（実施例9のβキチン複合体）を得た。

#### 【0042】

得られた実施例9のβキチン複合体について、実施例1と同様にして、X線回折分析によりβキチンのシート面間隔を測定した。結果は、シート面間隔が1.29nm（無水βキチンのシート面間隔0.92nm）に変化しており、実施例9のβキチン複合体がβキチンをホストとし、アスコルビン酸をゲストとする包接化合物であることが判明した。

##### 【産業上の利用可能性】

#### 【0043】

本発明のβキチン複合体は、βキチンをホストとし、また、βキチンの水酸基及び／又はアミド結合と水素結合可能な化合物をゲスト化合物とする包接化合物であり、ゲスト化合物として例えば生理活性物質を選択することにより、この生理活性物質のドラッグデリバリーシステムを構築することができ、産業上、特に医薬や農薬の分野で極めて有用なものである。

また、本発明のβキチン複合体の製造方法は、このようなβキチン複合体を工業的に容易に製造することができるものであり、産業上、特に医薬や農薬の分野で極めて有用なものである。

##### 【図面の簡単な説明】

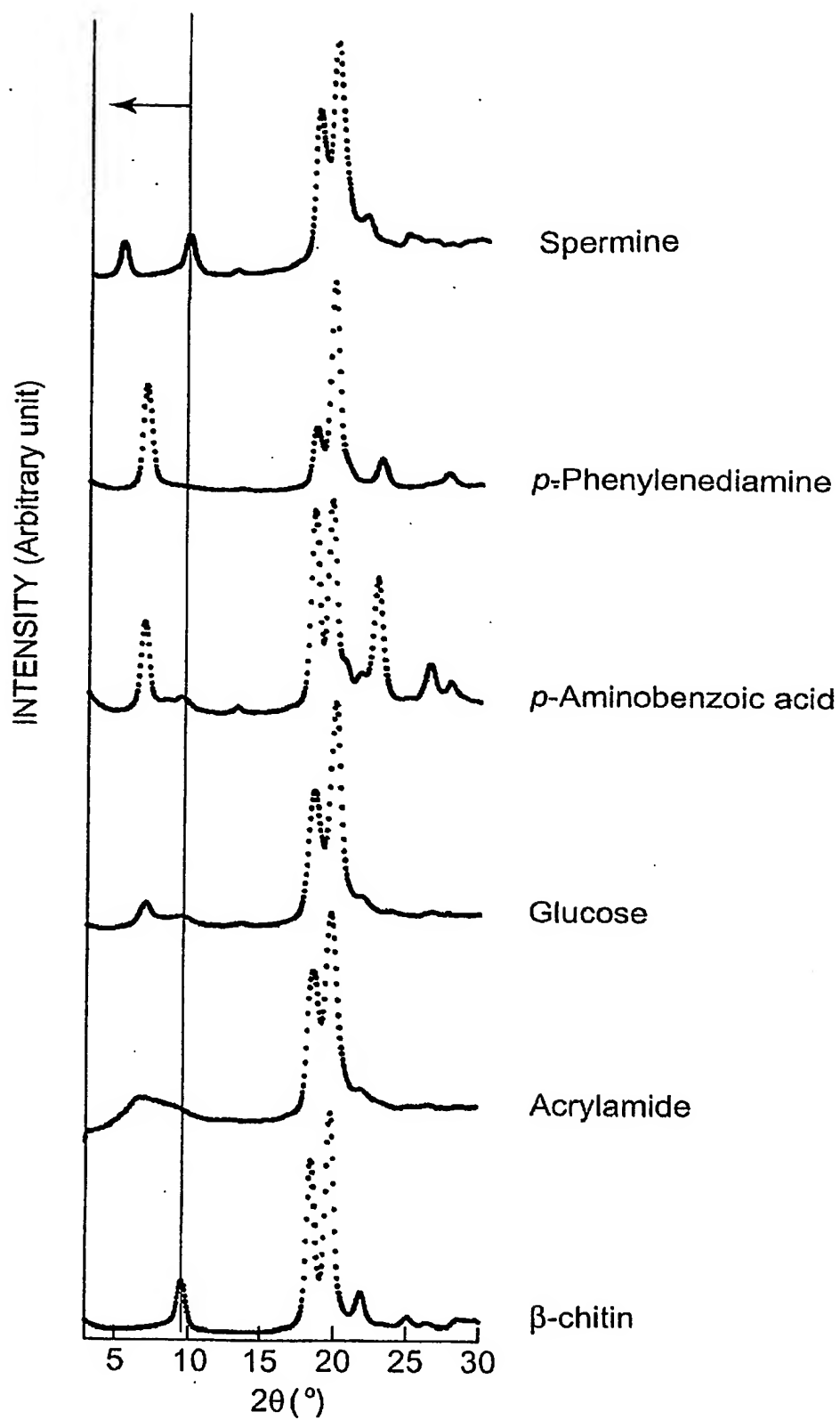
#### 【0044】

【図1】 図1は、βキチンと本発明の実施例3及び実施例5～8で得られたβキチン

※口内に入棘凹削ノールを小リブガード出しめる。

・

・



・ 【要約】

【課題】  $\beta$ キチンをホストとし、種々の化合物をゲスト化合物として包接化合物を形成する $\beta$ キチン複合体を提供する。また、ホストの $\beta$ キチンにゲスト化合物として種々の化合物を包接させることができる $\beta$ キチン複合体の製造方法を提供する。

【解決手段】  $\beta$ キチンをホストとし、この $\beta$ キチンの水酸基及び／又はアミド結合との間で水素結合可能な少なくとも1つの官能基を有すると共に融点が60℃以上である化合物をゲスト化合物として包接化合物を形成している $\beta$ キチン複合体である。また、このような $\beta$ キチン複合体を製造するための $\beta$ キチン複合体の製造方法である。

【選択図】 なし

0 0 0 0 1 0 0 7 6

• 19900829

新規登録

静岡県磐田市新貝 2 5 0 0 番地

ヤマハ発動機株式会社

5 0 0 4 2 0 3 9 5

20000804

新規登録

東京都国分寺市日吉町 2 - 3 1 - 2 1

空閑 重則



# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/007349

International filing date: 08 April 2005 (08.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-132880  
Filing date: 28 April 2004 (28.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**